

периферическую резистентность к T_3 и поэтому симптомы гипотиреоза обычно выражены слабо. У отдельных больных вследствие гиперкомпенсации могут иметь место даже симптомы гипертиреоза, что крайне затрудняет дифференциальную диагностику. Чаще это наблюдается при так называемой частичной, а не генерализованной резистентности, когда последняя ограничена гипофизом, а периферические ткани сохраняют чувствительность к тиреоидным гормонам.

За исключением одной семьи, у членов которой имелась делеция всей кодирующей последовательности гена ТРβ, наследуемая как рецессивный признак, синдром в описанных случаях передавался по наследству аутосомно-доминантно. Мутантные рецепторы при этом давали доминантно-негативный эффект, т. е. блокировали активность нормального рецептора.

Почти во всех исследованных случаях мутации ТРβ концентрировались в определенных участках С-концевого фрагмента молекулы (рис. 5). В ДНК-связывающем домене и N-концевой области рецептора мутации пока не обнаружены. Выявленные мутации не нарушают ни связывание рецептора с ДНК, ни его способность образовывать димеры, но препятствуют связыванию T_3 и тем самым активации T_3 -чувствительных генов. Интересно, что у мышей с нокаутированным геном ТРβ регистрируется не только резистентность к тиреоидным гормонам, но и нарушение слуха, т. е. имеет место синдром, сходный с синдромом Пендреда.

Из данного рассмотрения намерено исключены молекулярно-генетические аспекты патогенеза различных форм рака щитовидной железы, по-

скольку эта крайне актуальная область исследований требует специального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чин У. У., Йен П. М. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 1—17.
2. Abramowitz M., Duprez L., Parma J. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 15. — P. 3018—3024.
3. Croteau W., Davey J., Galton V. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 98. — P. 405—417.
4. DeGroot L. // Endocrinology / Ed. L. DeGroot. — 3-rd Ed. — Philadelphia, 1994. — P. 871—892.
5. Everett L. A., Glaser B., Beck J. C. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 411—422.
6. Farid N. // The Thyroid / Eds L. Braverman, R. Unger. — Philadelphia, 1991. — P. 588—602.
7. Forrest D., Golarai G., Connor J. et al. // Rec. Progr. Horm. Res. — 1996. — Vol. 51. — P. 1—22.
8. Fujiwara H., Tatsumi K., Miki K. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 124—125.
9. Haugen B., Ridgway C. // Endocrinologist. — 1995. — Vol. 5. — P. 132—139.
10. Kopp P., Jameson J. L. // Principles of Molecular Medicine / Ed. J. L. Jameson. — Totowa, 1998. — P. 459—473.
11. Lazar M. A. // Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid / Eds L. E. Braverman, S. Refetoff. — 1994. — P. 280—283.
12. Medeiros-Neto G., Stranbury J. Inherited Disorders of the Thyroid System. — Boca Raton, 1994.
13. Oppenheimer J. H., Schwartz H. L., Strait K. A. // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1994. — P. 249—268.
14. Van Sande J., Parma J., Tonacchera M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 9. — P. 2577—2585.
15. Vassart G., Dumont J., Refetoff S. // The Metabolic Basis of Inherited Disease / Eds A. L. Beauder et al. — 7-th Ed. — New York, 1995. — P. 2883—2928.
16. Williams G. R., Brent G. A. // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1994. — P. 217—239.

Поступила 09.02.01

© М. В. ВЕЛДАНОВА, 2001

УДК 616-008.921.5-008.64-084

М. В. Велданова

ПРОБЛЕМЫ ДЕФИЦИТА ЙОДА С ПОЗИЦИИ ВРАЧА

Еще до нашей эры было описано заболевание, проявляющееся неким образованием на передней поверхности шеи и сопровождающееся рядом специфических симптомов, одним из которых является умственная отсталость. Эмпирически врачи древности установили, что это заболевание — зоб — возможно устранить, если давать больному морские водоросли. В начале XIX века французский ученый Curtua выделил из золь морских водорослей йод, а Baumann в конце XIX века доказал наличие йода в щитовидной железе. В начале XX века была достоверно доказана эффективность широко-масштабного использования йодированной соли для ликвидации эндемического зоба (Marine и Kimball). Тем не менее уже в 1936 г. Barker установил, что не только йод ответствен за развитие зоба, и положил начало открытию и исследованию ряда элементов и веществ, также ведущих к развитию увеличения щитовидной железы — зобу или струме, что и дало им название "зобогенные" или "струмогенные" факторы. На сегодня далеко не полный

перечень причин развития зоба включает в себя следующие факторы:

1. Неадекватное потребление йода — дефицит или избыток.
2. Другие эссенциальные или техногенные микроэлементозы.
3. Пищевые струмогены, дефицит белкового питания.
4. Медикаменты, дающие струмогенный эффект.
5. Курение.
6. Генетические факторы.
7. Беременность.

Несмотря на то что дефицит йода является наиболее широко распространенным струмогенным фактором, в настоящее время в большинстве случаев имеет место зобная эндемия смешанного генеза. При этом зоб в качестве как популяционного, так и индивидуального проявления является следствием сложных взаимоотношений различных экзо- и эндогенных факторов. Эффективность проведения коррекции дефицита йода в этих случаях будет раз-

лична, хотя ее целесообразность не подвергается сомнению. По-видимому, необходимо обосновать и разработать меры системной профилактики зубной эндемии с позиции мультивзаимодействия экологических и физиологических факторов.

Ряд работ последнего десятилетия однозначно показал, что во многих регионах России распространенность диффузного эутиреоидного зоба в популяции превышает 5% и сочетается в большинстве случаев с недостатком потребления йода. Это позволило констатировать наличие в нашей стране зубной эндемии преимущественно йоддефицитного генеза. Осознание этого факта и необходимость разработки четких и универсальных рекомендаций по лечению данного заболевания стали причиной разработки Российского консенсуса по эндемическому зобу. Хотелось бы вкратце напомнить его историю.

С декабря 1998 г. по март 1999 г. шла активная подготовка документа, проводились обсуждения общего плана и отдельных его блоков. В апреле 1999 г. в ЭНЦ РАМН состоялось заседание экспертной группы в следующем составе: профессора Э. П. Касаткина, В. А. Петеркова, М. Ю. Мартынова, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов, доктор мед. наук М. Б. Анциферов, А. П. Андрейченко, доктор мед. наук Н. Ю. Свириденко, канд. мед. наук М. В. Велданова. Результатом этой встречи явился документ "Эндемический зоб. Консенсус." На заседании было четко отмечено, что данный документ является базовой, отправной точкой для разработки стандартов лечения эндемического зоба, требует дальнейшего развития по мере накопления новых знаний в этой области и призван прежде всего помочь врачам широкой практики в решении их повседневных проблем. Также было определено, что 1-е издание "Консенсуса..." касается прежде всего йоддефицитного эндемического зоба, разработка же подобных материалов по зобу другой природы и аутоиммунному тиреоидиту — задачи будущего.

В мае 1999 г. "Консенсус..." был утвержден на конференции детских эндокринологов Москвы, в октябре 1999 г. — на конференции детских эндокринологов России, в апреле 2000 г. он был принят на конференции взрослых эндокринологов Москвы. В течение всего этого периода по всей России шла активная разработка региональных программ по ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода, и "Консенсус..." вошел во многие из них.

Каковы же основные инновации, предложенные в этом документе?

Прежде всего диффузное эутиреоидное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции более чем у 5% детей младшего и среднего возраста и обусловленное дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами, предложено называть эндемическим зобом.

Для клинического определения степени зоба рекомендовано вместо классификации проф. О. В. Николаева (1955 г.) использовать классификацию ВОЗ 1994 г., различающую зоб пальпируемый (I степень) и видимый (II степень).

Для трактовки данных ультразвуковой сонографии признано целесообразным использование

нормативов объемов щитовидной железы, рассчитанных относительно площади поверхности тела по F. Delange (1997 г.).

Признаны возрастные нормативы потребления йода в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1996).

В эндемичных по зобу регионах на фоне доказанного дефицита йода рекомендовано проведение массовой профилактики путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания, а также групповой (у детей, подростков, беременных и кормящих женщин) и индивидуальной профилактики препаратами калия йодида в профилактических дозах.

Наибольшую дискуссию вызвал вопрос разработки стандартов лечения эндемического зоба. С одной стороны, данные о сравнительной эффективности различных методов лечения подчас разноречивы, с другой — эффективность одного и того же метода лечения, по данным разных авторов, также неодинакова. На самом деле, если исходить из предположения о том, что эндемический зоб наиболее часто имеет смешанную этиологию, хотя и с йоддефицитом как ведущим фактором этиопатогенеза, вполне объяснима различная эффективность той или иной терапии, так как по сути речь идет о неодинаковых когортах больных. Исходя из этого, а также для унификации терапевтических подходов в условиях невозможности пока более тонкой диагностики для эндемичных по зобу регионов была рекомендована поэтапная терапия эндемического зоба (после дифференциальной диагностики с аутоиммунным тиреоидитом) калия йодидом в терапевтической дозе в течение 6 мес, а при неудовлетворительных результатах — терапия L-тироксинотом до нормализации объема щитовидной железы.

Отсутствие выраженного эффекта от монотерапии калия йодидом по сути, вероятно, является доказательством того, что йоддефицит не является в данном случае единственным или ведущим стромогенным фактором. Тем не менее после эффективной терапии L-тироксинотом рекомендовано продолжить профилактический прием калия йодида, исходя из предположения о том, что даже при действии большинства других стромогенных факторов ведущим в патогенезе зоба является дефицит йода. Однако ясно, что этот вопрос также является ключевой проблемой будущих разработок.

Совершенно очевидно, что значение и успех всех теоретических достижений измеряются степенью их практической реализации. С целью мониторинга этого параметра мы проводим динамическое исследование уровня знаний и степени их использования на практике у врачей различных специальностей. Приведем несколько фактов из данных исследований, позволяющих оценить уровень внедрения инноваций "Консенсуса..." в практику.

В декабре 1999 и 2000 гг. мы проинтервьюировали соответственно 235 и 109 врачей-эндокринологов из различных городов России. Также были проанализированы анкетные данные о 2483 и 1140 больных с заболеваниями щитовидной железы, в течение недели наблюдавшихся у этих врачей. Полученные данные обрабатывали с использованием программы SPSS и различных статистических па-

раметров, применяемых для такого рода исследований.

В структуре заболеваний щитовидной железы, наблюдаемых на амбулаторном приеме, в 2000 г. по сравнению с 1999 г. возросла доля диффузного эутиреоидного зоба (26 и 34% соответственно). В то же время у детей значительно уменьшилась частота постановки диагноза аутоиммунного тиреоидита (26 и 13%). Обращает на себя внимание значительная вариабельность в структуре тиреоидной патологии в различных городах. Например, узловой зоб зафиксирован в 4—43% случаев (Нижний Новгород и Краснодар соответственно), а аутоиммунный тиреоидит — в 0—78% (Краснодар и Екатеринбург соответственно). Такая лабильность от года к году и разница в структуре вряд ли свидетельствуют о столь значимой временной и региональной специфике. Скорее всего это является отражением разной трактовки данных обследований и еще раз подчеркивает необходимость унификации диагностических подходов.

Интересные данные были получены при ответе врачей на вопрос, какой классификацией размеров щитовидной железы они пользуются. Если первое исследование проводилось сразу после принятия "Консенсуса..." и отражало по сути прежде всего существующую точку зрения, то второе исследование, проводимое в декабре 2000 г., как мы надеялись, должно было отразить изменение существующих подходов как результат работы по внедрению "Консенсуса..." в течение почти 1,5 лет. Установлено, что доля врачей, использующих классификации проф. О. В. Николаева (1955 г.), ВОЗ 1994 г. и ВОЗ 1962 г., в 1999 г. составляла 64, 35 и 1%, а в 2000 г. — 56, 43 и 1% соответственно. Как видно, положительные тенденции имеются, но назвать их значительными трудно.

Практически все детские и около 90% взрослых эндокринологов ответили, что используют методы профилактики дефицита йода, прежде всего имея в виду групповую профилактику у подростков, беременных и кормящих женщин. Возросла доля врачей, которые в качестве средств профилактики дефицита йода рекомендуют препараты йода, поливитамины, биологически активные добавки и морепродукты. Доля врачей, предпочитающих рекомендовать йодированную соль, уменьшилась (51 и 43% соответственно). Таким образом, ответы на открытые вопросы, касающиеся врачебной тактики при йоддефиците и эндемическом зобе, были вполне позитивны. Несколько иная ситуация отмечена при анализе вариантов решений врачами клинических задач. Условие 1-й задачи было следующим: представьте пациентку — девочку 13 лет, москвичку. Щитовидная железа отчетливо пальпируется, не видна на глаз, однородна, симптомов дисфункции нет. Каковы Ваше заключение и действия? Идеальный ответ предполагал следующую трактовку задачи: девочка-подросток (группа риска), проживающая в регионе легкого йоддефицита, имеет эндемический зоб I степени. Необходимы дифференциальная диагностика с аутоиммунным тиреоидитом и лечение калия йодидом в дозе 200 мкг в сутки. Были получены следующие ответы: 55% врачей в 1999 г. и 58% врачей в 2000 г. решили, что

данная пациентка не нуждается в дополнительном обследовании. Интересно, что 22% врачей в 1999 г. ответили, что данный случай представляет собой норму; количество таких ответов в 2000 г. возросло до 35%. 71% врачей в 1999 г. поставили пациентке 15 вариантов диагноза и 65% врачей в 2000 г. — 12 вариантов. Особенно труднообъяснимым был тот факт, что 35% врачей в 1999 г. и уже 44% в 2000 г. не сочли необходимым применение каких-либо лечебных мер в данном случае.

Условие 2-й задачи было следующим: представьте пациентку — женщину 23 лет, москвичку. Беременность на ранних сроках, щитовидная железа нормальных размеров, без симптомов дисфункции. Каковы Ваше заключение и действия? Идеальный ответ предполагал следующее решение задачи: здоровая беременная женщина (группа риска), проживающая в регионе с легким йоддефицитом. Необходимо проведение групповой профилактики йоддефицита препаратами калия йодида. Врачи-эндокринологи дали следующие варианты ответа. Большинство врачей (88% в 1999 г. и 93% в 2000 г.) совершенно обоснованно расценили данный случай как норму, но лишь 52% в 1999 г. и 60% в 2000 г. сочли необходимым дать профилактические рекомендации, при этом в 1999 г. препараты йода порекомендовали бы 31% врачей, а в 2000 г. — 44%. Таким образом, менее чем в половине случаев данная гипотетическая пациентка получила должную помощь.

Анализируя лишь эту небольшую часть данного исследования, можно сделать вывод о том, что врачи-эндокринологи достаточно хорошо осведомлены о проблеме дефицита йода и способах ее ликвидации, но на практике четкий и универсальный алгоритм действий во многих случаях отсутствует. Таким образом, одна из важнейших задач сегодня — воплотить сумму научных и теоретических знаний в практику повседневного здравоохранения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А. В., Нечаева О. А., Камынина Т. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 42—45.
2. Лавин Н. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 611—657.
3. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999.
4. Терещенко И. В. Эндемический зоб в экологически загрязненной местности (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Метод. пособие. — Пермь, 1996.
5. Эндемический зоб. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — Комитет здравоохранения Правительства Москвы. — М., 1999.
6. DeGroot L. J., Larsen P. R., Hennemann G. The Thyroid and its Diseases. — 6-th Ed. — New York, 1996.
7. Delange F. // Thyroid int. — 1994. — N 3. — P. 20.
8. Delange F., Benker G., Caron P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 2. — P. 180—187.
9. Gaitan E., Nelson N. C., Poole G. V. // Wld J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 205—215.
10. Gaitan E. // Diseases of the Thyroid / Ed. L. E. Braverman. — New Jersey, 1997. — P. 331—348.
11. Glinioer D., De Nayer P., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276—287.
12. Gutekunst R., Delange F. Report on Behalf of the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders to UNICEF and WHO. — Geneva, 1992.
13. Hetzel B. S. The Story of Iodine Deficiency. — Oxford, 1989.
14. Kahaly G., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4049—4053.

15. Pinchera A., Rago T., Vitti P. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 301—305.
16. Report of the 26-th Annual Meeting of the European Thyroid Association // Thyroid Int. / Ed. G. Hennemann. — Milan, 1999. — N 5.
17. Report of the 71-st Annual Meeting of the American Thyroid Association. / Ed. G. Hennemann. // Ibid. — Portland, 1999. — N 1.

Поступила 18.01.01

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.43-008.64-092:616.432-053.2-073.756.8-073.8

И. И. Дедов, О. В. Фофанова, А. В. Воронцов, В. П. Владимиров, В. А. Петеркова

ТРИАДА (ГИПОПАЗИЯ АДЕНОГИПОФИЗА И ГИПОФИЗАРНОЙ НОЖКИ, ЭКТОПИЯ НЕЙРОГИПОФИЗА) В МР-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Целью исследования явилось изучение характера и распространенности патологии гипоталамо-гипофизарной области при соматотропной недостаточности в детской популяции с использованием метода магнитно-резонансной томографии (МРТ). У 71 ребенка с различными формами соматотропной недостаточности проанализированы данные клинического и гормонального обследования и МРТ. Выявлена высокая распространенность патологии sellarной области (87,3%) у детей с гипопитуитаризмом. Показано, что ведущее место (33,8%) в общей структуре выявленной патологии занимает комбинированная триада аномалий "эктопия нейрогипофиза, аплазия (гипоплазия) гипофизарной ножки, гипоплазия аденогипофиза". Данная триада выявлялась у детей как с изолированным дефицитом СТГ, так и с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. Продемонстрирована ассоциация данной триады с синдромом de Morsier (гипопитуитаризм, сочетанный с септооптической дисплазией), а также с другими врожденными аномалиями развития структур головного мозга.

The patterns and prevalence of hypothalamo-pituitary abnormalities in children with somatotrophic insufficiency were studied using magnetic resonance tomography (MRT). The findings of clinical hormonal analyses and MRT are analyzed in 71 children with various forms of somatotrophic insufficiency. High incidence of sellar abnormalities (87.3%) was detected among children with hypopituitarism. Combined triad of abnormalities (neurohypophyseal ectopy, pituitary pedicle aplasia/hypoplasia, and adenohypophysis hypoplasia) ranks first (33.8%) in the structure of detected diseases. This triad was detected in children with isolated somatotropin deficiency and with multiple deficiency of adenohypophyseal hormones. It is associated with de Morsier syndrome (hypopituitarism combined with septo-optic dysplasia) and other congenital abnormalities of brain structures).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга представляет собой современный и высокоинформативный метод визуализации структур головного мозга и sellarной области и является в настоящее время одним из первых этапов в алгоритме диагностики гипоталамо-гипофизарных заболеваний у детей [1—3].

Соматотропная недостаточность у детей, главным образом ее идиопатический вариант, является предметом всестороннего изучения клиницистов с точки зрения как адекватности диагностики и выяснения патогенеза эндокринопатии, так и разработки подходов к оптимальной гормональной терапии и мониторингу пациентов [7, 8, 10, 15].

Целью настоящего исследования явилось выявление характера и распространенности патологии гипоталамо-гипофизарной области и других отделов головного мозга у детей с различными формами соматотропной недостаточности с использованием метода МРТ.

Материалы и методы

МРТ-исследование гипоталамо-гипофизарной области было проведено у 71 ребенка с различной степенью гипопитуитаризма. У большинства (89%,

$n = 63$) больных исследование проводили в отделении МРТ ЭНЦ РАМН, у 3 пациентов с предполагаемыми опухолями гипофиза — в Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, у 4 пациентов с опухолями гипофиза — по месту жительства и у 1 пациента — в отделении МРТ (руководитель — проф. Т. А. Ахадов) больницы РАН.

В ЭНЦ РАМН МРТ проводили на томографе фирмы "Siemens" (Erlangen, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применяли параметры TR/TE/FA-330/12/70 (импульсные последовательности "спин-эхо", взвешенные по T1) и 5000/119/186 (импульсные последовательности "турбо-спин-эхо", взвешенные по T2). Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Исследование осуществляли в положении пациента лежа на спине, без предварительной подготовки, премедикации и использования контрастных веществ.

Оценивали морфологические и структурные характеристики гипоталамо-гипофизарной области, включая размеры (вертикальный, поперечный и переднезадний) аденогипофиза и его структуру, локализацию и размер нейрогипофиза, характеристи-